

27PB-am261S

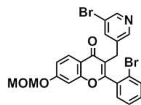
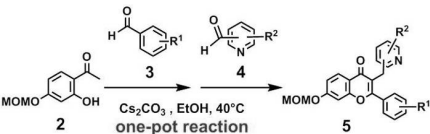
ヘッジホッグシグナル阻害活性を有するヘテロ環含有フラボノイドの合成と活性評価

荒井 緑¹, ○内海 尊雄¹, 米山 達朗¹, 野尻 奈那¹, 石橋 正己¹ (¹千葉大院薬)

【目的】ヘッジホッグ(Hh)シグナルは胚発生における分化などに重要であるが、この経路の異常亢進はがんの発生・拡大の原因となる。従ってHhシグナル阻害剤はがんの新しい治療薬として期待されている。本研究ではヘテロ環を有するフラボノイド化合物から有用なHhシグナル阻害剤を見出すことを目的としている。

【方法・結果】当研究室ではこれまでに、ワンポットでのタンデム型マイケル-アルドール反応により、3位にヘテロ環を有するフラボノイド誘導体を効率よく合成する方法を確立している¹⁾。本合成法を用いて固相合成で構築したライブラリーより、Hhシグナル阻害活性²⁾を有する化合物を見出した。

詳細な作用機序を検討すべく、液相にて再合成を行った。アセトフェノン誘導体**2**をEtOH中、Cs₂CO₃存在下種々のアルデヒド類**3**、**4**とワンポットで反応させ**5**を8種合成し、**5a**(IC₅₀ = 16.8 μM)などがHhシグナル阻害活性を有することを見出した。またこれらはヒト膀胱癌細胞などに対して毒性を示し、Hhシグナルの標的遺伝子により発現するPTCHタンパク質の発現を減少させた。



5a
IC₅₀ = 16.8 μM

1) M. A. Arai, *et al. Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 2056-2064.

2) M. A. Arai, *et al. Mol. Bio. Syst.* **2013**, *9*, 1012-1018.